

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

**NL 6600012
1343.008us1**

1/9/2

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI

(c) 2002 Thomson Derwent. All rts. reserv.
000521517 WPI Acc No: 1966-22072F/196800

Amoebicidal and trypanocidal alpha alpha alpha-trihalogeno-beta beta-b - is-p-tert aminoalkoxyphenyl-ethanes

Patent Assignee: CIBA (CIBA)

Number of Countries: 008 Number of Patents: 010

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
ZA 6506779	A				196800	B
AU 6568452	A				196801	
BE 674688	A				196801	
CA 791725	A				196801	
FR 1481952	A				196801	
FR 5289	M				196801	
FR 5290	M				196801	
JP 67025071	B				196801	
NL 6600012	A				196801	
US 3455918	A				196801	

Priority Applications (No Type Date): CH 6558 A 19650104

Abstract (Basic): ZA 6506779 A

(A) Cpds. (I):- I) RO-Ph-CR5H-Ph-OR1
where R5 = trihalogenomethyl pref. CCl3

Ph = p-phenylene opt. substd. pref. by halogen ortho to the oxygen
or by alkyl or alkoxy; R and R1 = tert-aminoalkyl pref. contg. a 2-5C
linear or branched alkylene and either dialkylamino or N-contg.
heterocycles as the tert-amino groups.

or R1 = H.

(B) Acid addn. salts of (I).

(C) Pharm. compns. contg. (I).

Cpds. of formula (II) where n=2 or 3; Hal'=Cl or Br; R1-R4=lower
alkyl or R1 + R4 with the N form a heterocycle opt. substd. by a hetero
atom (e.g. by N, O or S).

Particularly preferred (II; n=2, Hal'3=Cl, R1-R4 =C2H5) (III).

Also corresp. compds. where the gp. -(CH2)n-NR3R4 is replaced by H.

Amoebicidal and trypanocidal agents.

Treatment of arterio- and atherosclerosis.

Chemical intermediates.

Title Terms: AMOEBA; TRYPANOSOME; ALPHA; ALPHA; ALPHA; BETA; BETA; P; TERT
Derwent Class: B00

File Segment: CPI

OCTROOIRAAD



Ter inzage gelegde

Octrooiaanvraag No. 6600012

Klasse 124 bg 5 g (124 hb 10 a ; 30 h 2).

NEDERLAND

Int. Cl. C 07 c (C 07 d ; A 61 k 3/00).

Indieningsdatum: 3 januari 1966, Datum van ter inzagelegging: 5 juli 1966.
24 uur.

De hierna volgende tekst is een afdruk van de beschrijving met conclusie(s) en tekening(en), zoals deze op boven genoemde datum werden ingediend.

Aanvrager: Ciba Limited, te Bazel, Zwitserland.

(Dr. J. G. Frieling c.s.).

Gemachtigde: Nederlandsch Octrooibureau ~~Ir. N. Rusting c.s.~~
Zwarteweg 5, 's-Gravenhage.

Ingeroepen recht van voorrang: 4.1.'65 (No. 58/65) en 11.10.'65 (No. 13991/65)
en 30.11.'65 (No. 16490/65)
(Zwitserland).

Korte aanduiding: Werkwijze ter bereiding van nieuwe basische ethers.

De uitvinding heeft betrekking op de bereiding van a.a.a.-trihalogeen $\beta.\beta$ -bis (p-t-aminoalkoxyfenyl)ethanen met de algemene formule volgens fig. 1, waarin R^5 een trihalogeenmethylrest, de symbolen Ph p-fenyleenresten en R en R' t-aminoalkylresten voorstellen.

5 In de nieuwe verbindingen zijn de fenyleenresten Ph hetzij onge-substitueerd hetzij in het bezit van substituenten, zoals kleine alkoxy- of kleine alkylresten of in de eerste plaats halogeenatomen. Deze substituenten staan bij voorkeur op o-plaats ten opzichte van de tertiaire aminoalkoxygroep.

10 De alkyleenresten, die in de t-aminoalkoxygroepen RO respectie-velijk R'0 de tertiaire aminogroepen met de zuurstofatomen verbinden, zijn bij voorkeur lin air f vertakt, kleine alkyle nresten met 2-5 koolstofatomen, zoals ethyleen-, lineaire of vertakte propyl en-, butyl en- of pentyl enresten.

6600012

D halogenatomen aan de thyl enrest, die de beide fenylresten verbindt, zijn fluor-, maar bij voorkeur broomatomen of in de eerste plaats chlooratomen.

Als substituenten van de t-aminogroep komen in de eerste plaats kleine koolwaterstofresten in aanmerking, die ook door heteroatomen, zwavel of stikstof, kunnen zijn onderbroken en eventueel met de alkyleenrest kunnen zijn verbonden. Als kleine koolwaterstofresten kunnen in de eerste plaats worden genoemd: kleine alkyl- of alkenylresten, zoals methyl-, ethyl-, propyl-, isopropyl-, lineaire of vertakte, op willekeurige plaats verbonden butyl-, pentyl-, allyl- of methallylresten, alkyleenresten, zoals bijvoorbeeld butyleen-1.4-, pentyleen-1.5-, 1.5-dimethyl- pentyleen-1.5-, hexyleen-1.6- of hexyleen-1.5-resten of oxa-alkyleen-, aza-alkyleen- of thia-alkyleenresten, zoals 3-oxapentyleen-1.5-, 3-azapentyleen-1.5-, 3-thiapentyleen-1.5-, 3-azahexyleen-1.6-, 1.5-dimethyl 3-azapentyleen-1.5-, 3-methyl 3-azapentyleen-1.5- of 3-hydroxyethyl 3-azapentyleen-1.5-resten.

T-aminoalkylresten, waarbij een substituent van de t-aminogroep met de alkyleenrest, die de aminogroep met de oxygroep verbindt, is verbonden, zijn bijvoorbeeld N-alkylpyrrolidinyl-2- of -3-alkoxyresten of N-alkylpiperidyl-2- of 3-alkoxyresten.

De tertiaire aminogroep is in de eerste plaats een dialkylamino-groep, zoals dimethylamino-, diethylamino-, dipropylamino-, N-methyl-N-ethylaminogroep, een pyrrolidino-, piperidino-, morfolino- of thiomorfolinogroep, zoals pyrrolidino-, piperidino-, morfolino-, piperazine- of N-methyl-piperazinogroep.

De nieuwe verbindingen bezitten waardevolle farmacologische eigenschappen. Zo bezitten ze een werkzaamheid op het gehalte aan cholesterol. Ze veroorzaken bijvoorbeeld bij de dierproef, bijvoorbeeld bij ratten, een verandering van de bloedcholesterinespiegel en kunnen dus voor het behandelen bij arteriosclerose, atherosclerose en dergelijke ziekten worden toegepast. Ze vertonen voorts een antiparasitaire werkzaamheid. Zo bezitten ze een amoebicide werkzaamheid, zoals in de dierproef, bijvoorbeeld bij hamsters en ratten blijkt, en een trypanocid werkzaamheid, zoals in de dierproef, bijvoorbeeld bij de muis blijkt. Ze kunnen dus als amoebicide en trypanocide middelen worden toegesteld. Ze zijn echter ook als tussenproducten voor het bereiden van geneesmiddelen waardevol.

In het bijzond r op de voorgrond te plaatsen zijn de verbindingen met de algemene formule volgens fig. 2, waarin n 2 of 3, Hal' een chloor- of broomatoom en R^1 tot R^4 kleine alkylresten voorstellen of R^1 en R^2 en R^3 en R^4 telkens tezamen met het stikstofatoom een alkyleneiminoring vormen, die ook door heteroatomen, zoals hierboven beschreven, kan zijn onderbroken. Een bijzonder gunstige werkzaamheid vertoont het α,α,α -trichloor β,β -bis[p-(β -diethylamino-ethoxy)fenyl] ethaan, dat bijvoorbeeld in de vorm van het dihydrochloride ervan bij de hamster en bij de rat bij orale toediening in doses van 10 tot 10 60 mg/kg een duidelijke amoebicide werkzaamheid en bij de muis bij orale toediening in doses van 100 mg/kg een duidelijke trypanocide werkzaamheid hezit.

De nieuwe verbindingen worden op op zichzelf bekende wijze bereid. Bij voorkeur gaat men zò te werk, dat men verbindingen met de algemene formule volgens fig. 3, waarin R^5 en Ph de aangegeven betekenis bezitten, bij voorkeur in de vorm van een metaalzout, zoals bijvoorbeeld van een alkalinmetaalzout, of bij aanwezigheid van dergelijke zouten vormende condensatiemiddelen met een reactieve ester van een t-aminoalkanol omzet. Reactieve esters zijn bijvoorbeeld die met sterke anorganische of organische zuren, bij voorkeur van halogenwaterstofzuren, zoals chloor-, broom- of joodwaterstofzuur, of van arylsulfonzuren, zoals benzeen- of tolueensulfonzuur.

De genoemde omzettingen worden op op zichzelf bekende wijze, bij aan- of afwezigheid van verdunnings- en/of condensatiemiddelen, bij 25 lage, gewone of verhoogde temperatuur, in een open of in een gesloten vat onder druk uitgevoerd.

Afhankelijk van de wijze van werken verkrijgt men de nieuwe verbindingen in de vorm van de vrije basen of in de eveneens in de uitvinding inbegrepen vorm van hun zouten. De zouten van de uiteindelijk verkregen stoffen kunnen op op zichzelf bekende wijze, bijvoorbeeld met alkaliën of ionenuitwisselaars in de vrije basen worden omgezet. Van de laatstgenoemden kunnen door omzetten met organische of anorganische zuren, in het bijzonder die, welke voor het vormen van therapeutische toepasbare zouten geschikt zijn, zouten worden verkregen. 30 Als dergelijke zout n' kunnen worden genoemd: halogenwaterstofzuren, zwavelzuren, fosforzuren, salpeterzuur, rhodaanwaterstofzuur, azijnzuur, propionzuur, oxaalzuur, malonzuur, wijnzuur, barnsteenzuur, 35

appelzuur, methaansulfonzuur, thaansulfonzuur, hydroxyethaansulfonzuur, benzeen- of tolue nsulfonzuur, of van andere therapeutisch toepasbare zuren.

5 Deze of andere zouten van de nieuwe verbindingen, zoals bijvoorbeeld de picraten, kunnen ook voor het zuiveren van de werkregen vrije basen dienen, doordat men de vrije basen in zouten omzet, deze afscheidt en uit de zouten weer de basen vrijmaakt. Tengevolge van de nauwe relatie tussen de nieuwe verbindingen in vrije vorm en in de vorm van hun zouten, worden in het voorafgaande en het navolgende onder de vrije basen eventueel ook de overeenkomstige zouten verstaan.

10 De uitgangsstoffen zijn bekend of kunnen volgens op zichzelf bekende methoden worden verkregen.

15 De uitvinding heeft ook betrekking op die uitvoeringsvormen van de werkwijzen, volgens welke men van een op een of andere trap van de werkwijze als tussenproduct verkrijgbare verbinding uitgaat en de ontbrekende trappen van de werkwijze uitvoert, of waarbij men de uitgangsstoffen onder de reactie-omstandigheden vormt. Zo kan men bijvoorbeeld van overeenkomstige $\alpha.\alpha.\alpha$ -trihalogeen β -(p-t-aminoalkoxyfenyl) β -(p-hydroxyfenyl)ethanen uitgaan en deze bijvoorbeeld op de hierboven aangegeven wijze met een reactieve ester van een t-aminoalkanol omzetten. Op deze wijze kan men bijvoorbeeld verbindingen verkrijgen, waarin de beide tertiaire aminogroepen niet identiek zijn.

20 De nieuwe verbindingen kunnen als geneesmiddelen, bijvoorbeeld in de vorm van farmaceutische preparaten, worden toegepast, die deze in vrije vorm of in de vorm van hun zouten gemengd met een voor de entrale of parenterale toediening geschikt farmaceutisch organisch of anorganisch, vast of vloeibaar dragermateriaal bevatten. Voor het vorm n ervan komen die stoffen in aanmerking, welke met de nieuwe verbinding en niet worden omgezet, zoals bijvoorbeeld water, gelatines, melksuiker, zetmeel, magnesiumstearaat, talk, plantaardige oliën, benzylalcoholen, rubber, polyalkyleenglycolen, vaselines of andere bekende dragers voor geneesmiddelen. De farmaceutische preparaten kunnen bijvoorbeeld als tabletten, dragées, of in vloeibare vorm als oplossingen, suspensies of emulsies aanwezig zijn. Eventueel zijn ze gesteriliseerd en/of bevatten ze hulpstoffen, zoals conserverings-, stabilisering-, bevochtigings-, of emulge rmiddel n, z ut n voor het veranderen van de osmatische druk, buff rs en/of hulpoplosmiddel n. Ze kunnen

oock nog andere therapeutisch waardevolle stoffen bevatten. De preparaten worden volgens gebruikelijke methoden verkr. gen.

Voorbeeld I:

Van natrium worden 2,3 g in 60 ml absoluut ethanol opgelost en 5 15,9 g $\alpha.\alpha.\alpha$ -trichloor $\beta.\beta$ -bis(p-hydroxyfenyl)ethaan worden toegevoegd. Men voegt nu druppelsgewijze 13,6 g β -diëthyl amino-ethylchloride, opgelost in 100 ml benzeen, toe en verhit 5 uren onder terugvloeikoeling. Men koelt, lost de verkregen suspensie met weinig water op, stelt de oplossing met 2-n natriumhydroxyde-oplossing alkalisch en extraheert met overmaat chloroform. Het organisch extract wordt driemaal met telkens 50 ml van een 2-n natriumhydroxyde-oplossing en vervolgens tweemaal met een verzadigde waterige keukenzoutoplossing gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en ingedampt. Het aldus verkregen $\alpha.\alpha.\alpha$ -trichloor $\beta.\beta$ -bis[p-(β -diëthylamino-ethoxy)fenyl]ethaan met de formule volgens fig.4 wordt op gebruikelijke wijze in het dihydrochloride omgezet, dat na tweemaal herkristalliseren uit ethanol bij 168-170°C smelt.

Voorbeeld II:

Van natrium worden 2,3 g in 100 ml absoluut ethanol opgelost en 20 15,8 g $\alpha.\alpha.\alpha$ -trichloor $\beta.\beta$ -bis(p-hydroxyfenyl)ethaan worden toegevoegd. Bij 10°C worden 12,15 g γ -dimethylaminopropylchloride, in 100 ml benzeen opgelost, druppelsgewijze toegevoegd, 5 uren onder terugvloeikoeling verhit; men laat gedurende een nacht staan. Het reactiemengsel wordt afgefiltreerd en het filtraat wordt ingedampt. Het residu wordt in water opgenomen, met 2-n natronloog alkalisch gesteld en met benzeen uitgeschud. De benzeenextracten worden eenmaal met water gewassen, gedroogd en ingedampt. Het donkere olieachtige residu wordt in 220 ml benzeen op 100 g aluminiumoxyde (basisch activiteit II) gefiltreerd. Het eluaat wordt ingedampt en het aldus verkregen produkt wordt op gebruikelijke wijze in het dihydrochloride omgezet. Na herkristalliseren uit water/ethanol/aceton verkrijgt men het $\alpha.\alpha.\alpha$ -trichloor $\beta.\beta$ -bis[p-(γ -dimethylaminopropoxy)fenyl]ethaan-dihydrochloride met de formule volgens fig.5 met smp. 237-239°C (ontleding). De stof is hygroscopisch;

Voorbeeld III:

Bij een oplossing van 5,53 g natrium in 200 ml absoluut ethanol

6600012

worden 15,9 g $\alpha.\alpha.\alpha$ -trichloor $\beta.\beta$ -bis(p-hydroxyf nyl)-ethaan toege-
voegd. Men roert 30 minuten, voegt vervolgens 22,4 g β -morpholino-ethyl-
chloride-hydrochloride en 200 ml absoluut benzeen toe en roert nog
eens 30 minuten. Vervolgens verhit men 5 uren onder terugvloeikoe-
ling. Het mengsel wordt in vacuo verdampt en het residu wordt met
5 400 ml 1-n natronloog gemengd. Men extraheert deze oplossing 3-maal
met telkens 200 ml chloroform. Het chloroformextract wordt 2-maal
met telkens 200 ml water gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en
ingedampt. Het aldus verkregen produkt wordt in 50 ml benzeen en 40
10 ml petroleumether opgelost en op 275 g aluminiumoxyde (basisch,acti-
viteitstrap II) gechromatografeerd. Een eerste fractie, verkregen
door elueren met 100 ml benzeen/petroleumether 1 : 1, wordt wegge-
worpen. De andere door elueren met 700 ml benzeen/petroleumether
15 1 : 1,550 ml petroleumether/benzeen 1 : 3,900 ml benzeen en 300 ml
benzeen/chloroform 1 : 1 verkregen fracties worden ingedampt en ver-
enigd. Na enkele malen herkristalliseren van het residu uit absoluut
ethanol verkrijgt men het $\alpha.\alpha.\alpha$ -trichloor $\beta.\beta$ -bis[p-(β -morpholino-
ethoxy)fenyl]ethaan met de formule volgens fig.6 in de vorm van kleur-
20 loze kristallen met smp.91-93°C (onder ontleding).

20 Voorbeeld IV:

Bij een oplossing van 8,3 g natrium in 200 ml absoluut ethanol
worden 15,9 g $\alpha.\alpha.\alpha$ -trichloor $\beta.\beta$ -bis(p-hydroxyfenyl)ethaan gevoegd.
Men roert 30 minuten, voegt vervolgens 28,26 g N-methyl N'-(β -chloor-
ethyl)piperazine-dihydrochloride toe en roert nog eens 30 minuten.
25 Vervolgens verhit men 5 uren onder terugvloeikoeeling. Het mengsel
wordt in vacuo ingedampt en het residu wordt met 400 ml 1-n natron-
loog gemengd. Men extraheert deze oplossing 3-maal met telkens 200
ml chloroform. Het chloroformextract wordt tweemaal met telkens 200
ml water gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en ingedampt. Het
aldus verkregen produkt wordt in 150 ml benzeen en 100 ml petroleum-
30 ether opgelost en op 275 g aluminiumoxyde (basisch, activiteitstrap
II) gechromatografeerd. Een eerste fractie, verkregen door elueren
m t 200 ml petroleum ther/benze n 1:1, wordt weggeworpen. De andere
door elu ren m t 600 ml p trol umether/benz en 1:1,600 ml benzeen
35 en 600 ml benzeen/chloroform 1:1, verkregen fracties word n inge-
dampt en ver niggd. H t r sidu wordt in weinig absoluut ethanol opge-
dampt en ver niggd.

lost in met 5,75 n ethanolisch zoutzuur aangzuurd en tot kristalliseren gebracht. Men verkrijgt aldus het $\alpha.\alpha.\alpha$ -trichloor $\beta.\beta$ -bis[p-(β -N'-methylpiperazine-ethoxy)fenyl]ethaan-tetrahydrochloride met de formule volgens fig.7, dat na herkristalliseren uit methanol bij 5 172-174°C (onder ontleding) smelt.

Voorbeeld V:

Tabletten, die 500 mg $\alpha.\alpha.\alpha$ -trichloor $\beta.\beta$ -bis[p-(β -diëthylamino-ethoxy)fenyl]ethaan-dihydrochloride bevatten, kunnen bijvoorbeeld in de volgende samenstelling worden bereid:

	<u>per tablet</u>
10	
	$\alpha.\alpha.\alpha$ -trichloor $\beta.\beta$ -bis[p-(β -diëthylaminoethoxy)fenyl]-ethaan-dihydrochloride
	500 mg
	Tarwemeel
	70 mg
	melksuiker
15	27 mg
	colloïdaal kiezelzuur
	30 mg
	marantazetmeel
	40 mg
	talk
	30 mg
	magnesiumstearaat
	3 mg
20	700 mg
	=====

Bereiding:

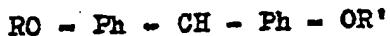
$\alpha.\alpha.\alpha$ -trichloor $\beta.\beta$ -bis[p-(β -diëthylamino-ethoxy)fenyl]ethaan-dihydrochloride wordt met een deel van het tarwemeel, met melksuiker en colloïdaal kiezelzuur gemengd en het mengsel wordt door een zeef gedreven. Het overgebleven tarwemeel wordt met de 5-voudige hoeveelheid water op het waterbad verstijfseld en het poedermengsel wordt met dit stijfsel aangekneed, tot een zwak plastische massa is verkregen. De plastische massa wordt door een zeef met een maaswijdte van ongeveer 3 mm gedrukt, gedroogd en het droge granulaat wordt nog eens door een zeef gedreven. Daarna worden marantazetmeel, talk en magnesiumstearaat erbij gemengd en het verkregen mengsel wordt tot tabletten met een gewicht van 700 mg geperst.

C O N C L U S I E S.

35 1. Werkwijz ter bereiding van nieuw basisch ethers, met h t k n m e r k, dat men $\alpha.\alpha.\alpha$ -trihalogeen $\beta.\beta$ -bis(p-t-amino-

alkoxyfenyl) than n m t d alg mene formule

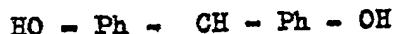
R⁵



waarin R⁵ een trihalogenmethylerest, de symbolen Ph p-fenyleenresten en R en R' t-aminoalkylresten voorstellen, of de zouten ervan
5 op zichzelf bekende wijze bereidt.

2. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men een verbinding met de algemene formule

R⁵



10 waarin R⁵ en Ph de aangegeven betekenissen bezitten, met een reactieve ester van een t-aminoalkanol omzet en, indien gewenst, verkregen basen in hun zouten of verkregen zouten in de vrije basen omzet.

3. Werkwijze volgens de conclusies 1 en 2, met het kenmerk, dat men de verbinding met de algemene formule

R⁵



in de vorm van een metaalzout toepast.

4. Werkwijze volgens conclusie 3, met het kenmerk, dat men de verbinding met de algemene formule

R⁵



in de vorm van een alkalimetaalzout toepast.

25 5. Werkwijze volgens de conclusies 1 en 2, met het kenmerk, dat men het omzetten bij aanwezigheid van een basisch condensatiemiddel uitvoert.

6. Werkwijze volgens conclusie 5, met het kenmerk, dat men het omzetten bij aanwezigheid van metaalzouten vormende condensatiemiddelen uitvoert.

30 7. Werkwijze volgens één van de conclusies 1 tot 6, met het kenmerk, dat men van een als tussenprodukt op een of ander trap van de werkwijze verkrijgbare verbinding uitgaat en d' ontbrekend trapp'n van de werkwijze uitvoert, n/of dat men en uitgangsstof onder de reactie-omstandigheden vormt in de vorm van

35

6600012

het zout ervan to past.

8. Werkwijze volgens conclusie 7, met het kenmerk, dat men α,α,α -trihalogen β -(p-t-aminoalkoxyfenyl) β -(p-hydroxyfenyl)ethanen met de algemene formule

5

R^5



waarin R , Ph en R^5 de onder conclusie 1 aangegeven betekenis bezitten, met een reactieve ester van een t-aminoalkanol omzet.

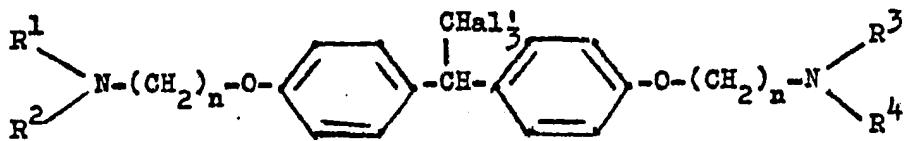
9. Werkwijze volgens één van de conclusies 1 tot 8, met het kenmerk, dat men voor de bereiding van verbindingen, waarin R^5 de α,α,α -trichloormethyl- of α,α,α -tribroommethylrest voorstelt, geschikte uitgangsstoffen toepast.

10. Werkwijze volgens één van de conclusies 1 tot 9, met het kenmerk, dat men voor de bereiding van verbindingen, waarin de alkyleenresten, die de t-aminogroep en het etherzuurstofatoom verbinden, lineaire of vertakte kleine alkyleenresten met 2-5 koolstofatomen voorstellen en waarin de fenyleenresten Ph ongesubstitueerd zijn of alkoxygroepen, alkylgroepen of halogenatomen bevatten, geschikte uitgangsstoffen toepast.

11. Werkwijze volgens één van de conclusies 1 tot 9, met het kenmerk, dat men voor de bereiding van verbindingen, waarin de alkyleenresten, die de t-aminogroep en het etherzuurstofatoom verbinden, lineaire of vertakte alkyleenresten met 2-5 koolstofatomen voorstellen en waarin de fenyleenresten Ph ongesubstitueerd zijn of halogenatomen bevatten, geschikte uitgangsstoffen toepast.

12. Werkwijze volgens één van de conclusies 1 tot 11, met het kenmerk, dat men voor de bereiding van verbindingen met de formule:

30



6600012

waarin n 2 of 3, Hal' en chloor- of broomatoom en R^1 tot R^4 alkylresten voorstellen of R^1 en R^2 en R^3 en R^4 telkens tezamen met het stikstofatoom een alkyleeniminoring vormen, die ook door een zuurstof-, stikstof- of zwavelatoom kan zijn onderbroken, geschikte uitgangsstoffen toepast.

13. Werkwijze volgens de conclusies 1 - 12, met het kenmerk, dat men de nieuwe verbindingen in vrije vorm bereidt.

14. Werkwijze volgens de conclusies 1-12, met het kenmerk, dat men de nieuwe verbindingen in de vorm van hun zouten bereidt.

15. Werkwijze ter bereiding van farmaceutische preparaten, met het kenmerk, dat men daarin als therapeutisch actieve stof één of meer van de volgens de conclusies 1 - 14 verkrijgbare verbindingen opneemt.

15. 16. Gevormde farmaceutische preparaten, zoals tabletten, capsules, pillen en dergelijke bereid volgens conclusie 15.

* * * * *

6600012

Fig. 1.

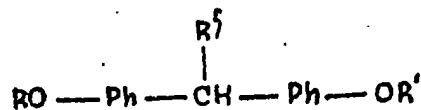


Fig. 2.

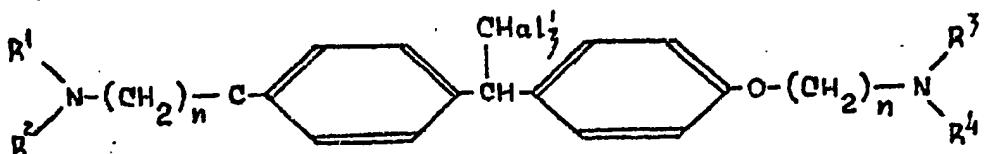


Fig. 3.

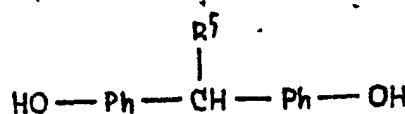


Fig. 4.

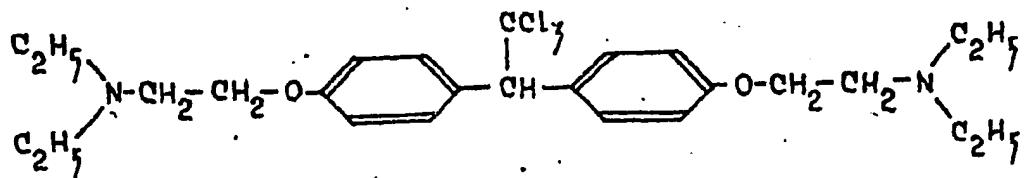


Fig. 5.

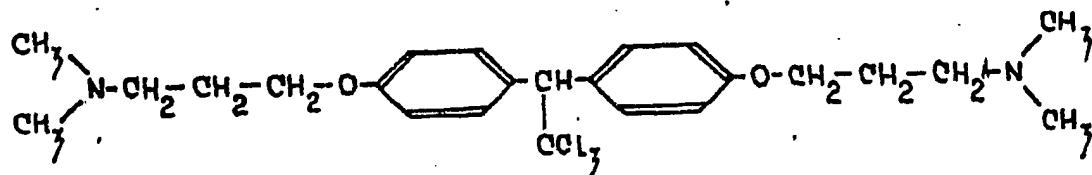


Fig. 6.

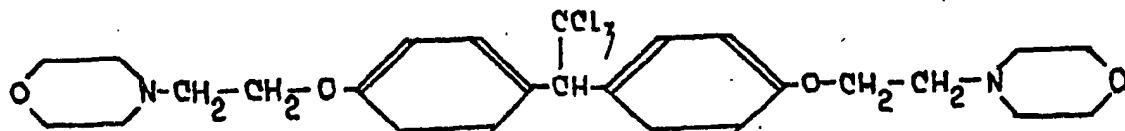


Fig. 7.

